

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1933

THÈSE

N° 225

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Jean BERCOVICI

Né le 18 février 1908 à Bucarest

ESSAI DE TRAITEMENT
DES COLIBACILLURIES

PAR

LE CHLORHYDRATE DE 6-MÉTHYL-8-OXYQUINOLÉINE
ASSOCIÉ AU CHLORHYDRATE D'ORTHO-OXYQUINOLÉINE

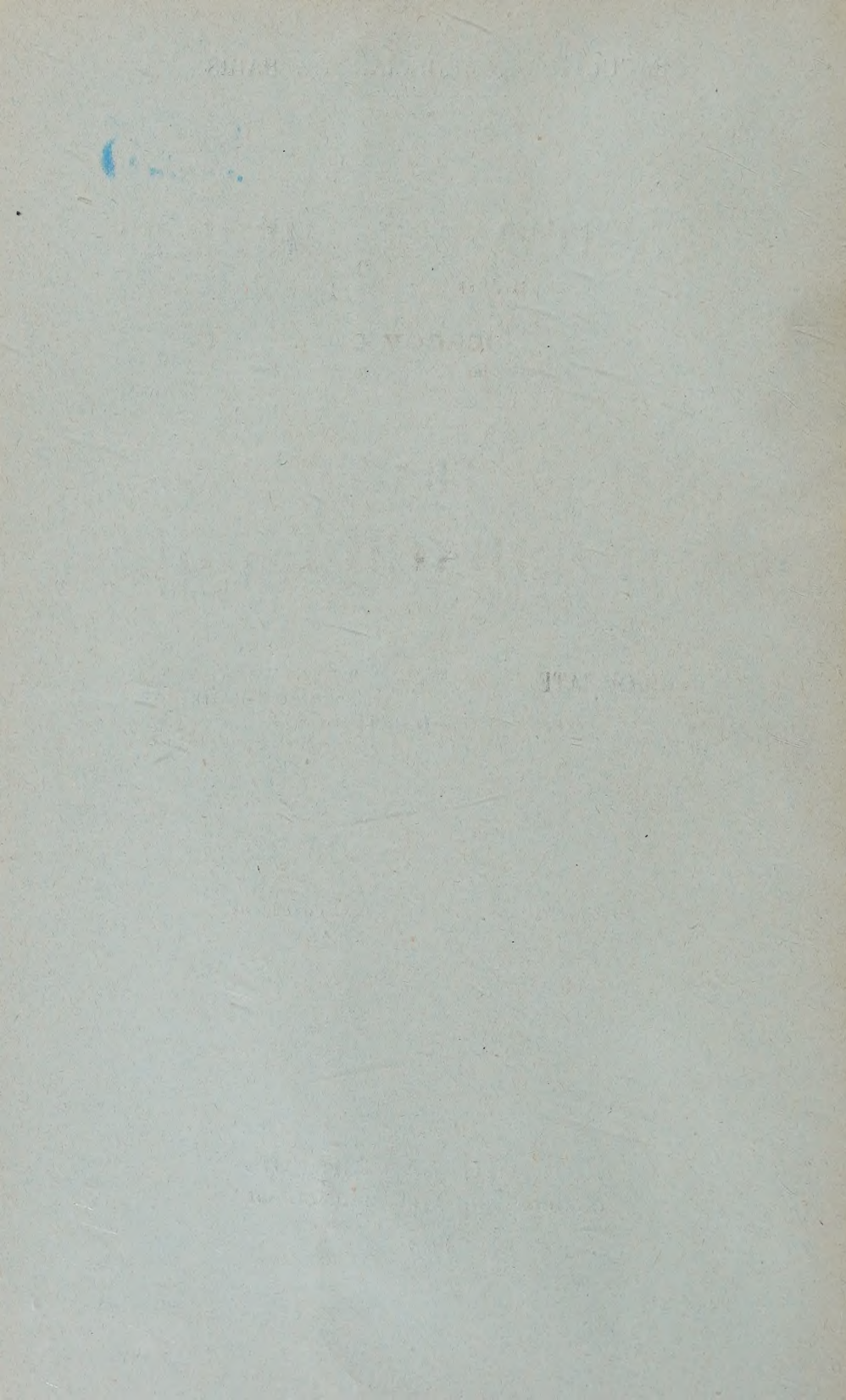
Président : M. DESGREZ, Professeur

PARIS

LIBRAIRIE LE FRANÇOIS

91, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 91

1933



FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1933

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Jean BERCOVICI

Né le 18 février 1908 à Bucarest

ESSAI DE TRAITEMENT
DES COLIBACILLURIES

PAR

LE CHLORHYDRATE DE 6-MÉTHYL-8-OXYQUINOLEINE
ASSOCIÉ AU CHLORHYDRATE D'ORTHO-OXYQUINOLEINE

Président : M. DESGREZ, Professeur

PARIS

LIBRAIRIE LE FRANÇOIS

91, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 91

1933

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	ROUVIERE.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale.....	N...
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale.....	STROHL.
Chimie médicale.....	DESGREZ.
Bactériologie	DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale.....	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales.....	BAUDOUIN.
Pathologie médicale.....	CLERC.
Pathologie chirurgicale.....	MARION.
Anatomie pathologique.....	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	LOEPER.
Hygiène et médecine préventive.....	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.....	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée.....	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie.....	Maurice VILLARET
	CARNOT.
Clinique médicale.....	BEZANÇON.
	ACHARD.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance.....	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants.....	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale...	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux.....	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses.....	LEMIERRE.
	LENORMANT.
Clinique chirurgicale.....	CUNÉO.
	GRÉGOIRE.
	GOSSET.
Clinique ophtalmologique.....	TERRIEN.
Clinique urologique.....	LEGUEU.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements.....	BRINDEAU.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique.....	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.....	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale.....	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique.....	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale.....	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique.....	SERGEANT.
Clinique de la tuberculose.....	Léon BERNARD.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
	HOVELACQUE
Professeurs sans chaire.....	MAUCLAIRE.
	MULON.
	VERNE.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

ALAJOUANINE.. Neurologie et Psychiatrie.
 AUBERTIN Pathologie médicale.
 BÉNARD (H.)... Pathologie médicale.
 BROCC Pathologie chirurgicale.
 BRULÉ Pathologie médicale.
 BUSQUET Pharmacologie.
 CADENAT Pathologie chirurgicale.
 CATHALA Pathologie médicale.
 CHABROL Pathologie médicale.
 CHAILLEY-BERT. Physiologie.
 CHEVALLIER.. Pathologie médicale.
 DOGNON Physique.
 DONZELOT Pathologie médicale.
 ÉCALLE Obstétrique.
 FEY Urologie.
 GASTINEL Bactériologie.
 GATELLIER ... Pathologie chirurgicale.
 DE GAUDART D'ALLAINES. Pathologie
 chirurgicale.
 GIROUD Histologie.
 HALPHEN..... Oto-rhino-laryngologie.
 HARVIER Pathologie médicale.
 HAZARD Pharmacologie.
 HUGUENIN Anatomie pathologique.
 HUTINEL Pathologie médicale.
 JOANNON Hygiène.

MM.

LABBÉ (Henri) . Chimie biologique.
 LAROCHE (G.).. Pathologie médicale.
 LEVEUF Pathologie chirurgicale.
 LÉVY-VALENSI. Neuro-psychiatrie.
 LIAN Pathologie médicale.
 MONDOR Pathologie chirurgicale.
 MOREAU Pathologie médicale.
 MOULONGUET Pathologie chirurgicale.
 MOURE Pathologie chirurgicale.
 OBERLING Anatomie pathologique.
 OLIVIER Anatomie.
 PIÉDELIEVRE . Médecine légale.
 PORTES Obstétrique.
 QUÉNU Pathologie chirurgicale.
 RICHET Physiologie.
 SANNIÉ Chimie biologique.
 SÉZARY Dermatologie et Syphili-
 graphie.
 TROISIER Pathologie expérimentale
 et comparée.
 VALLERY-RADOT (Pasteur). Pathologie
 médicale.
 VAUDESCAL .. Obstétrique.
 VELTER Ophtalmologie.
 VIGNES Obstétrique.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

LEQUEUX Obstétrique.
 LEROUX Anatomie pathologique.
 NEVEU-LEMAIRE. Parasitologie.

MM.

RETTERRER Histologie.
 ZIMMERN Physique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.

ABRAMI	Clinique médicale.
CHIRAY	Clinique médicale.
N... ..	Clinique médicale.
DUVOIR	Clinique médicale.
BASSET	Clinique chirurgicale.
CHEVASSU	Clinique chirurgicale.
HEITZ-BOYER	Clinique chirurgicale.

MM.

MOCQUOT	Clinique chirurgicale.
PROUST	Clinique chirurgicale.
SCHWARTZ	Clinique chirurgicale.
LE LORIER	Clinique obstétricale.
LÉVY-SOLAL ..	Clinique obstétricale.
METZGER	Clinique obstétricale.
GUÉNIOT	Clinique obstétricale.

V. — CHARGÉS DE COURS

MM. MAUCLAIRE, professeur sans chaire	} Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les muti- lés de guerre et les infirmes adultes.
FREY	
CHAILLEY-BERT, agrégé.....	Stomatologie.
LEDOUX-LEBARD	Éducation physique.
WEIL-HALLÉ.....	Radiologie clinique.
	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES PARENTS

A LA MÉMOIRE DE MON GRAND-PÈRE

A MON ONCLE JACQUES DANON

*Témoignage de mon affection et de ma
reconnaissance.*

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR DESGREZ

Membre de l'Institut et de l'Académie de Médecine

Qui nous a fait le grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse ; respectueux hommage.

A M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ LOUIS GAUCHER

Qui nous a inspiré ce travail et nous a guidé et aidé à le mener à bien ; qu'il veuille bien trouver ici l'expression sincère de notre reconnaissance et de notre vive gratitude

A M. LE PROFESSEUR MARION

*En hommage de notre reconnaissance
pour l'amabilité avec laquelle ils nous ont
ouvert leurs services.*

A MON MAITRE

LE PROFESSEUR AGRÉGÉ HEITZ-BOYER

A M. LE DOCTEUR NORA

A M. LE DOCTEUR GROLLET

*Qui très aimablement ont bien voulu met-
tre à notre disposition un grand nombre
d'observations personnelles.*

A MES MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX

Stage et Externat :

PROFESSEUR LEJARS, (*in memoriam*).

PROFESSEUR BEZANÇON.

PROFESSEUR LEMIERRE.

PROFESSEUR AGRÉGÉ LABEY.

DOCTEUR LOUIS SAUVÉ, chirurgien des Hôpitaux.

DOCTEUR P. E. WEIL, médecin de l'Hôpital Tenon.

PROFESSEUR AGRÉGÉ HEITZ-BOYER, chirurgien des
Hôpitaux.

DOCTEUR DEVRAIGNE, accoucheur des Hôpitaux.

ESSAI DE TRAITEMENT DES COLIBACILLURIES

Par le Chlorhydrate de 6-méthyl-8-oxyquinoléine
associé au Chlorhydrate d'ortho-oxyquinoléine

CHAPITRE PREMIER

La colibacillose

La colibacillémie domine la colibacillose

Signalée pour la première fois en 1899, par l'Américain ADAMI la colibacillose est une bactériémie dérivée de l'intestin, extrêmement répandue, mais dont les manifestations principales, si nous en exceptons les troubles urinaires marqués, étaient considérées jusqu'à ces dernières années comme des troubles digestifs dus à l'auto-intoxication.

Le colibacille est un hôte habituel de l'intestin, hôte généralement inoffensif mais qui, à la faveur de certaines altérations de la muqueuse intestinale, que nous étudierons plus loin, peut franchir cette muqueuse, pénétrer dans le sang, et déterminer une affection chronique aux manifestations et aux conséquences multiples, longtemps ignorées et que des travaux récents ont mises en lumière.

Pendant des années, on ignora le mode de pénétration du colibacille dans l'organisme.

Les urologues habitués à le rencontrer dans l'appareil urinaire de la femme voyaient là un phénomène local susceptible de provoquer des accidents d'une gravité variable, conséquence de la présence fréquente du colibacille dans la région ano-génitale, d'où il remontait dans l'urètre...

NAUNYN et GILBERT au cours de leurs travaux sur le rôle du colibacille dans les affections hépatiques adoptaient également l'hypothèse d'une infection ascendante.

On admettait bien, après BAR, que le colibacille arrive aux reins, par le système circulatoire, dans les cas de pyélo-néphrite de la femme enceinte.

Mais il était généralement admis qu'il fallait voir là un cas particulier à l'état de grossesse. Enfin, en 1918 au Congrès de Madrid, à la suite des travaux d'HEITZ BOYER, les urologues admirent le passage des colibacilles dans le sang, par les muqueuses de l'intestin, mais continuèrent à s'attacher aux conséquences urinaires de cette auto-infection et à considérer la colibacillémie comme une transition entre les troubles de l'intestin et les accidents urinaires.

Aujourd'hui seulement il est reconnu que la colibacillémie est la cause essentielle de troubles nombreux qui ne se limitent nullement aux reins, à la vessie, mais peuvent intéresser l'organisme tout entier.

La muqueuse intestinale étant le lieu de passage du colibacille dans le sang, la colibacillémie sera favorisée par toutes les causes susceptibles de l'altérer, de l'irriter, de diminuer sa vitalité et sa résistance.

Causes de la colibacilliose

De ces causes la plus importante parce que la plus fréquente et celle dont on s'inquiète le moins, est sans doute la constipation en raison de la stagnation fécale qu'elle provoque.

La constipation résulte soit de malformations de l'intestin : coudures, adhérences, brides-coliques, mégacolon droit, soit de compressions provoquées par la grossesse, soit de ptose intestinale, soit plus simplement d'une vie trop sédentaire ou d'un régime défectueux.

Notons également parmi les causes de la colibacillémie, la présence de vers intestinaux (oxyures, lamblías) et les intoxications alimentaires.

Enfin, les typhlites, les colites, l'appendicite chronique, sont susceptibles de provoquer le passage du colibacille dans le sang, dans la mesure où elles altèrent les muqueuses, mais il est à remarquer que l'intensité de l'infection dépend plutôt de l'étendue des lésions que de leur profondeur, de sorte que la colibacillémie peut s'installer, et s'aggraver d'une façon insidieuse, à la suite de troubles sans gravité, qui ont altéré les muqueuses super-

ficiellement sur une grande surface, sans provoquer d'accidents aigus.

Quant au mode de pénétration proprement dit du colibacille dans le sang, les travaux de EMBLETON et THIELE tendent à démontrer que ce sont les lymphatiques et le canal thoracique qui lui donnent accès dans la circulation et cela au niveau du cæcum ascendant et peut être de la dernière partie de l'iléon.

Cette hypothèse explique la fréquence des manifestations urinaires dans la colibacilliose.

En effet si les germes venant de l'intestin arrivaient directement au foie par la veine porte comme on l'a parfois supposé, ils regagneraient l'intestin mêlés à la bile et seraient évacués avant d'avoir pu pénétrer dans la grande circulation. Le processus est donc inverse, et *c'est par les artères que les colibacilles accèdent au foie et aux reins, d'où ils infectent les voies urinaires, en infectant souvent en même temps le foie et la vésicule*, ainsi que nous le verrons plus loin.

La colibacillurie. Ses causes principales

Nous nous attacherons plus particulièrement pour l'instant à l'étude de la *colibacillurie*.

Etant donné que l'hémoculture et l'agglutination sont impuissantes à déceler de façon certaine la présence du colibacille dans le sang, et par conséquent l'existence d'une auto-infection chronique,

il faut accorder à la bacillurie outre son importance propre en tant qu'infection localisée, la valeur et l'importance d'un symptôme de portée générale.

Nous verrons, au cours de cette étude, qu'il existe *deux sortes de colibacillurie*.

L'une limitée au tractus urinaire s'accompagne de pyurie d'intensité variable, et ne retentit point sur l'ensemble de l'organisme.

L'autre est une conséquence de la colibacillémie, d'une intensité variable, elle s'accompagne de maux généraux ou localisés à d'autres organes, elle s'accompagne de bacillochole, d'hypercholestérinémie, elle est intermittente alors que la première est permanente.

Nous avons vu plus haut quelles étaient les causes essentielles de la colibacillose ; de ces causes générales relève naturellement la colibacillurie. Mais il existe aussi des causes favorisantes d'ordre local.

Lésions ou obstacles en un point de l'arbre urinaire entraînant une stagnation de l'urine qui détermine une rapide multiplication des germes. Il s'agira tantôt d'une « ptose rénale », tantôt d'un état de gestation déterminant une compression urétérale.

Cette théorie mécanique de la persistance des foyers colibacillaires a été approfondie par H. VINCENT qui, frappé par la fréquence des foyers colibacillaires au niveau du rein serait tenté de voir dans la structure « de l'artériole qui forme les plicatures

du bouquet glomérulaire une cause favorable au développement des infections microbiennes ».

Il est à remarquer en effet, que la circulation sanguine subit dans le réseau vasculaire du glomérule de Malpighi un ralentissement favorable à l'osmose urinaire et à l'arrêt dans les vaisseaux des colibacilles transportés par le sang.

Ce ralentissement dans l'évacuation sanguine ou dans l'évacuation des urines favorable au développement ou à l'entretien de la colibacillurie peut d'ailleurs être provoqué par des lésions résultant de la colibacillurie elle-même.

Ajoutons à ces causes d'ordre mécanique des causes d'ordre pathologique, telles que la tuberculose et la lithiase rénale, auxquelles la colibacillurie vient fréquemment s'associer.

Certains auteurs considèrent d'ailleurs que la colibacillurie peut être à l'origine de certaines lithiases urinaires. —

Enfin l'hydronéphrose congénitale ou accidentelle s'accompagne souvent de colibacillurie.

Le diagnostic de la colibacillurie, facile lorsque le malade présente des accidents urinaires marqués (pyélite, pyélo-néphrite, cystite) devient plus délicat lorsque les symptômes urinaires manquent ; dans certains cas particulièrement de colibacillurie liée à la colibacillémie où l'examen histo-bactériologique des urines ne donne pas constamment un résultat positif et où des manifestations d'ordre

général se substituent aux phénomènes d'ordre local.

Nous nous en convaincront en passant rapidement en revue les différentes formes cliniques de la bacillurie telles que les a définies le Dr Roger PETIT, à qui nous faisons de larges emprunts.

Les formes chroniques sont les plus rebelles à la thérapeutique. Leurs symptômes (pollakiurie bénigne, aspect trouble des urines, mictions légèrement douloureuses) se compliquent souvent de manifestations aiguës qui témoignent d'une recrudescence de colibacillémie et suivent la même courbe.

Une élévation sensible de température et l'aggravation des douleurs mictionnelles sont généralement suivies d'une production abondante d'urines purulentes, à moins qu'une crise de rétention ne nécessite un cathétérisme dont le résultat immédiat est un retour à la température normale et la disparition des mictions douloureuses.

Le Dr Roger PETIT répartit en trois groupes les *formes latentes* de la colibacillurie.

1° A la suite d'une crise de colibacillurie aiguë on a obtenu une guérison apparente... ; en réalité la colibacillurie persiste à l'état d'infection chronique, qui ne se manifeste par aucun symptôme clinique.

Cette inertie du colibacille qui peut persister pendant des années, menace de faire place à un redou-

blement d'activité, il est donc indispensable de soumettre tout malade ayant fait de la colibacillurie avec accidents marqués et spécialement les femmes qui ont fait une colibacillurie gravidique, à des analyses d'urines répétées de loin en loin, qui permettront de parer en temps voulu à un retour offensif, qui risque d'être brutal, de colibacillurie aiguë.

2^o Le Dr PETIT, à la suite d'examens systématiques des urines effectués sur des malades n'ayant jamais fait aucun accident urinaire a constaté une fois sur dix la présence de colibacilles.

BASSLER, W. ESTHEL, PIRONDINI ont trouvé un pourcentage variant de 9 à 33 %.

Dans ce cas l'absence d'accidents urinaires doit être due au bon état des voies excrétrices qui permet l'évacuation normale et rapide des urines.

D'ailleurs ces colibacilluries sont généralement intermittentes et sans aucune réaction cellulaire.

3^o Dans un troisième cas, latente au point de vue urinaire, la colibacillurie se traduit par des manifestations susceptibles d'égarer le diagnostic.

Certains malades ont été soignés pour une grippe ou opérés de l'appendicite alors qu'ils souffraient d'une crise de colibacillurie, qu'une ou plusieurs analyses d'urine auraient révélée.

Formes bactériuriques

Toutes les colibacilluries n'entraînent pas une altération plus ou moins profonde des cellules. Ainsi, il existe au début de la pyélonéphrite une période présuppurative que BAR a mise en lumière.

Cette bactériurie colibacillaire peut rester isolée et se manifeste cliniquement par l'aspect trouble et moiré des urines, par des mictions douloureuses, par des manifestations fébriles et enfin par des hématuries d'abondance variable.

L'*hématurie colibacillaire* joue un rôle important dans le tableau clinique de la colibacillurie, rôle qui lui est reconnu surtout depuis les travaux d'HEITZ-BOYER, BOUVIER et BLANC.

Les *hématuries totales* très abondantes et que le repos ne calme pas toujours, égarent souvent le diagnostic parce qu'elles ne s'accompagnent pas nécessairement d'une poussée microbienne.

Quant aux *hématuries à caractère terminal* observées au cours d'accidents urinaires aigus, elles n'ont d'autre importance que celle d'un symptôme clinique supplémentaire.

Les *manifestations fébriles de la colibacillurie* sont de plusieurs espèces et de gravité variable.

La *forme septicémique* se déclare brusquement avec une température élevée, des frissons, des troubles digestifs qui font parfois diagnostiquer une grippe, jusqu'à ce qu'une débâcle d'urines puru-

lentes, suivie souvent d'un abaissement de température, vienne éclairer le médecin traitant sur la nature du mal.

Cette septicémie est particulièrement grave, quand l'origine en est une colibacillurie de forme pseudo-palustre (cas de fièvre coli-malarienne étudiée par H. VINCENT).

Elle s'accompagne alors de diarrhée abondante qui aggrave l'infection en altérant les muqueuses intestinales ce qui facilite le passage du colibacille dans le sang.

Autre forme fébrile grave de la colibacillurie est la forme *pseudo typhique* qui offre avec la fièvre typhoïde des similitudes (température élevée, maux digestifs) mais aussi des différences qui permettent au diagnostic de ne pas s'égarer (pouls non dissocié, température plus irrégulière, absence de tufos, hémoculture négative).

Moins grave et d'un traitement plus facile est la colibacillurie *de forme fébrile avec rétention rénale*, qui se manifeste par une température élevée, des douleurs lombaires aiguës, un gonflement douloureux du rein.

Un cathétérisme urétéral suffit généralement à supprimer la douleur et fait tomber la température.

Les formes infantiles de la colibacillurie ont été mises en lumière par les travaux d'Armand DELILLE, de BESPALOFF, de LESTOQUOY, de RIBAUDEAU-DUMAS ; la colibacillurie est fréquente chez

les nourrissons. Il s'agit là, comme pour l'adulte, d'une infection hémotogène.

L'enfant nourri au biberon est peut-être plus exposé, en raison de la présence du colibacille dans les étables et de la stérilisation insuffisante du lait soumis à l'ébullition.

Chez l'enfant, les symptômes urinaires sont rares. Il s'agit surtout de gastro-entérites et de phénomènes nerveux.

Il importe d'examiner avec soin les urines de tout enfant fébricitant sans raison apparente.

Signalons également que beaucoup de colibacilluries d'adultes sont d'origine infantile.

Formes chirurgicales de la bacillurie

Trois cas se présentent de lésions provoquées au niveau des reins par la colibacillurie et relevant de la chirurgie.

1^o *Pyonéphrose colibacillaire* pour laquelle le cathétérisme urétéral n'est pas suffisant.

Il s'agit parfois d'une vaste poche suppurée qui peut seule faire disparaître une néphrostomie ou une néphrectomie.

2^o *Abscès corticaux du rein* qui présentent ordinairement l'aspect d'infarctus, sont de petite taille et provoquent des accidents aigus, douleurs, température, frissons...

Suivant les cas une néphrectomie ou une néphrostomie s'impose.

Remarquons qu'il s'agit moins là, d'une infection urinaire que d'une infection de la corticalité du rein, à telle enseigne que les urines peuvent rester claires au cours de la crise.

3^o Enfin, une intervention chirurgicale peut également devenir nécessaire dans certains cas de suppuration péri-rénale d'origine colibacillaire.

La colibacillurie chez la femme enceinte

La colibacillurie est la plus fréquente des infections urinaires pendant la gestation.

Au point de vue des manifestations urinaires, il n'existe d'ailleurs aucune différence du fait qu'il s'agit d'une femme enceinte, mais il faut remarquer que la gestation crée un terrain particulièrement favorable au développement de la colibacillurie, et cela pour plusieurs raisons ; constipation habituelle, chez la femme enceinte, retentissement urétéral qui provoque une certaine rétention d'urine.

Ce qui mérite un examen particulier dans le cas de colibacillurie de forme gravidique, c'est le fonctionnement de l'appareil excréteur du rein.

Le professeur H. VINCENT à la suite de nombreuses explorations et pyélographies destinées à étudier la nature des lésions urétérales au cours de la grossesse, est arrivé à cette conclusion que les

lésions sont nettement plus fréquentes du côté droit de l'uretère, ce qui s'explique par la déformation de cet organe étiré et aplati ainsi que l'a montré le professeur COUVELAIN et soumis habituellement à une dextro-torsion ; cela s'explique aussi, d'après H. VINCENT, par la « fréquence de la ptose rénale droite » chez la femme enceinte.

Ces lésions sont tantôt le résultat d'une pyélonéphrite fébrile avec poussée de « rétention pyélorénale » tantôt le résultat de colibacilluries latentes qui évoluent sans manifestations aiguës et sans température.

Ces colibacilluries gravidiques ont provoqué de nombreuses erreurs de diagnostic, elles expliquent ce qu'on nommait autrefois « fièvre propre à la grossesse » et certaines « hématuries dites essentielles » de la grossesse.

Nous ajouterons à tous les accidents que nous venons d'énumérer, dus à la colibacillose, mais relevant plus spécialement de la colibacillurie, et intéressant les voies urinaires, une albuminurie colibacillaire extrêmement répandue, mais de forme assez bénigne, et qui n'aboutit jamais à une néphrite grave.

Enfin, la colibacillose favorise l'oxalurie.

Son influence sur l'appareil génital est surtout sensible chez la femme en raison de la multiplication des germes dans la région vulvaire qui peut provoquer suivant les cas des vaginites ou de la métrite.

La leucorrhée de la petite fille, attribuée généralement au lymphatisme relève assez souvent de la présence de nombreux colibacilles dans les urines.

L'influence de la colibacillose sur le foie et les voies biliaires a été mise en lumière dès 1924 par le Dr DESGEORGES qui a démontré que la colibacillémie chronique entraîne fréquemment l'hypercholestérinémie et cela d'autant plus gravement que la colibacillose est plus anciennement établie dans l'organisme et aussi d'autant plus aisément que le malade est prédisposé aux malaises hépatiques pour des causes ataviques ou accidentelles.

La colibacillémie chronique serait dans bien des cas à l'origine de l'irritation et du catarrhe lithogène de la vésicule, du fait de l'hypercholestérinémie qu'elle provoque, laquelle à son tour produit de la cholélithiase.

On a du reste constaté l'existence de symptômes hépatiques chez des malades atteints de colibacillurie fonction d'une colibacillémie (sensibilité de la vésicule suivie de véritables coliques hépatiques si la colibacillémie persiste pendant des années).

Au point de vue circulatoire, la colibacillose provoque une hypotension prononcée, accompagnée d'engourdissement des extrémités, d'une sensibilité exagérée au froid et de troubles allant jusqu'aux malaises cardiaques, à la phlébite, à la tachicardie, aux palpitations.

Ajoutons à ces malaises, dans le cas d'une coli-

bacillémie chronique, des manifestations de leucopémie avec lymphocytose ; l'apparition chez certains malades de leucocytose accompagnée de polynucléose sera l'indice de l'existence d'un foyer de suppuration.

Un chapitre important des méfaits de la colibacillose est celui qui concerne son influence *sur les glandes endocrines*.

Le rôle joué par ces glandes dans l'économie générale de l'organisme a été très étudié durant ces dernières années.

Leur insuffisance entraîne une foule de symptômes qui ont beaucoup d'analogie avec ceux présentés par les malades atteints de colibacillose. Abattement, insomnie anxieuse, tendance à la neurasthénie, perte de la volonté ou de la mémoire, diminution sensible de la vitalité intellectuelle, difficulté éprouvée à poursuivre un raisonnement abstrait, et à en concentrer les éléments, toutes manifestations qui répondent à la description faite par PENDE du syndrome hypopituitaire et établissent nettement un rapport de cause à effet entre l'existence du colibacille dans l'organisme et la déficience endocrinienne.

Les plus sensibles à cette présence sont les glandes thyroïdes et surrénales.

Le Dr DESGEORGES a constaté une tuméfaction douloureuse du corps thyroïde chez un malade présentant par ailleurs les manifestations d'une poussée colibacillaire.

L'asthénie, la dépression, l'hypotension provoquées par la colibacillose sont un indice de l'altération des glandes surrénales.

Enfin le traitement de la colibacillose donne les mêmes résultats que le traitement de l'insuffisance endocrinienne chez les malades présentant les troubles que nous venons d'énumérer.

Le Dr DESGEORGES estime que ce ne sont pas les troubles endocriniens qui ont préparé le terrain au colibacille mais que l'auto-infection intestinale, origine de la colibacillose, a presque toujours précédé ces troubles.

Ce que nous avons dit des symptômes présentés par des malades atteints d'insuffisance glandulaire peut se répéter au sujet des malades dits nerveux, dont les malaises imprécis et changeants déroutent parfois le diagnostic, tant il est difficile de les rattacher à une maladie déterminée.

Dans bien des cas, il suffirait d'une analyse bactériologique des urines pour éclairer le médecin et éviter à ces « nerveux » d'être considérés comme des malades imaginaires.

Nous ajouterons pour terminer, aux troubles provoqués par la colibacillose, une fièvre légère sans origine connue qui affecte souvent les enfants, certaines migraines et céphalées habituelles, de nombreux cas de cellulite et un lumbago colibacillaire qui offre cette particularité de s'intensifier pendant la nuit et de se dissiper par la marche.

Symptômes de la colibacillose

D'après ce que nous avons dit de l'origine, de l'évolution et des manifestations de la colibacillose, ses symptômes ordinaires peuvent donc se répartir en quatre groupes :

1^o *Intestinaux*. — Selles irrégulières, alternances de constipation et de diarrhée, fétidité des selles, langue sale, fétidité de l'haleine.

2^o *Urinaires*. — Urines opalescentes, malodorantes, dysurie, pollakiurie, pyurie.

3^o *Hépatiques*, sensibilité du foie et de la vésicule, hypertrophie du foie, etc...

4^o *Nerveux*, ces symptômes ont été énumérés plus haut.

Remarquons d'ailleurs que la colibacillose peut exister en dépit de l'absence de tous ces symptômes remplacés par un symptôme isolé et non classé, qui s'imposera suffisamment pour égarer le diagnostic.

Tout médecin, désormais averti de la multiplicité des formes que revêt la colibacillose devra donc en l'absence de symptômes flagrants chez tout malade présentant des troubles indéterminés, procéder à une analyse bactériologique des urines,

analyse répétée à plusieurs jours d'intervalle, en raison de l'intermittence des décharges colibacilluriques que nous avons signalée plus haut.

Une culture sera même parfois nécessaire.

Traitements de la colibacillose

Les traitements pratiqués jusqu'à présent sur les malades atteints de colibacillose sont de natures très variées étant donnée la multiplicité de ses manifestations et la diversité des organes intéressés.

Les formes urinaires étant les plus anciennement reconnues, le traitement le plus usité a donc été pendant longtemps le traitement d'épreuve de la colibacillurie qui comporte l'emploi de désinfectants des voies urinaires, tels que le collargol, l'urotropine et ses dérivés ou succédanés.

Cette chimiothérapie s'accompagne d'un régime alimentaire approprié, diète liquide, lait, tisanes, bouillons de légumes.

A mesure que les rapports de cause à effet entre un fonctionnement intestinal défectueux et l'infection colibacillaire ont été mieux connus, l'étude du tube digestif s'est imposée dans le traitement de la colibacillose.

Dans certains cas : appendicites chroniques, adhérences, brides, coudures, toutes anomalies reconnues favorables à la multiplication des germes, une intervention chirurgicale est nécessaire :

Dans d'autres cas la présence de parasites intestinaux (oxyures, lamblas) est une cause d'altération de la muqueuse et la destruction de ces hôtes malfaisants entraîne une amélioration de l'état du malade.

La constipation, nous l'avons vu, est une des causes favorisantes de la colibacillose, elle est donc traitée énergiquement par différents moyens.

Port d'une ceinture, pratique suivie d'exercices physiques en cas de ptose abdominale.

Régime approprié, cure de fruits, légumes verts, usage de purgatifs légers (les purgatifs violents sont évités en raison de leur action irritante sur les muqueuses).

Traitement à base de belladone destiné à remédier à l'insuffisance biliaire et pancréatique.

Lorsque ces traitements d'ordre général échouent, l'urologue intervient. Il explore l'arbre urinaire pour supprimer si besoin est, les obstacles susceptibles de provoquer des rétentions d'urine ou guérir les lésions qui entretiennent et aggravent l'infection.

Les remèdes les plus généralement employés sont des lavages au collargol, des applications de bouillon vaccin, des injections d'argyrol, à des dilutions progressives suivant les points de l'arbre urinaire (urètre, bassinnet, prostate) où se trouvent les lésions traitées.

Les recherches les plus récentes ont porté sur la *vaccinothérapie*, la *sérothérapie*, la *bactériophagie*.

La vaccinothérapie. — La vaccination anti-colibacillaire par injections sous-cutanées a été inaugurée par WRIGHT en 1908. Elle agit surtout dans quelques cas bien déterminés de pyélite ou de cholécystite, encore est-ce d'une façon assez précaire qui fait qu'on y renonce de plus en plus.

La vaccination par ingestion semble plus efficace.

Bien que l'autovaccin paraisse préférable théoriquement, le stock vaccin moins coûteux et apparemment aussi efficace lui est préféré.

Les produits utilisés sont, soit un vaccin dont les corps bactériens sont détruits par la chaleur (FISCH-WOLF) soit un vaccin à la soude (MAUTÉ) soit un vaccin iodé (RANQUE-SENEZ).

Les injections de vaccin anti-colibacillaire provoquent la formation d'anticorps qui donnent au milieu sanguin un réel pouvoir bactéricide, mais ces anticorps exercent peu d'action dans le milieu urinaire, car, ainsi que l'a montré H. VINCENT, ils y arrivent en très petit nombre et y restent très peu de temps.

Plus énergique dans ses effets est la *Sérothérapie* utilisée depuis cinq ans à l'hôpital Cochin et au Val-de-Grâce.

Le professeur H. VINCENT a préparé un sérum dont l'action est antitoxique et antimicrobienne, cette action varie d'ailleurs suivant que le sérum provient d'un cheval présentant des réactions plus

ou moins vives aux cultures microbiennes qui lui sont inoculées.

En outre son action demeure incomplète ou même nulle si les lésions provoquées par la colibacillurie n'ont pas été guéries au préalable.

Enfin, on a recours également dans le traitement de la colibacilliose à la *bactériophagie* par voie sous-cutanée, buccale ou directe.

Traitement délicat par l'injection de bactériophages et parfois suivi de la formation de races colibacillaires antibactériophages, ainsi que l'a montré H. VINCENT qui viennent aggraver l'action du colibacille.

Traitement inopérant si on ne pratique pas en même temps un traitement alcalin, les bactériophages ne pouvant subsister dans un milieu acide.

Cette méthode semble donc présenter autant d'inconvénients que d'avantages.

Restent les cures thermales, auxquelles les médecins ont recours lorsque tous les traitements énoncés plus haut n'ont pu vaincre une colibacilliose chronique. Vichy est naturellement tout indiqué en cas d'affection hépatique.

Le Dr DESGEORGES signale l'abondance dans sa clientèle d'auto-infectés colibacillaires.

Vittel, Evian, Martigny, Contrexeville, Capvern, sont tout indiqués comme cures de lavages lorsque les troubles urinaires dominent.

Les nerveux tireront un certain bénéfice d'un séjour à Divonne ou à Neris.

Mais, pour résumer, tous ces traitements, désinfection de l'intestin, lutte contre la constipation, interventions chirurgicales, emploi des désinfectants des voies urinaires, cures thermales, pratiqués séparément ou conjointement, arrivent rarement à atteindre le colibacille, jusque dans ses derniers refuges et à en débarrasser l'organisme.

En tout cas, en présence des insuccès ou tout au moins des résultats inconstants que donnent les produits biologiques, vaccins, sérums, bactériophages, quelques auteurs sont revenus à la méthode des antiseptiques et ont cherché à trouver mieux que l'hexaméthylène-tétramine ou formine si employée encore pourtant sous les formes les plus variées, malgré son faible pouvoir bactéricide. Nous en reparlerons dans le chapitre suivant.

Dans cette voie le professeur agrégé Louis GAUCHER (1) a eu le mérite de ne perdre de vue, ni la grande résistance du colibacille ni son extrême diffusion dans tout l'organisme et de chercher un composé dénué de toxicité qui pût grâce à sa lente élimination, s'accumuler dans les tissus et sinon y détruire le colibacille, du moins l'atténuer au point de le rendre inoffensif.

1. Louis Gaucher. Communication à l'Académie de Médecine, 24 janvier 1933.

CHAPITRE II

L'antiseptie urinaire

I. — L'hexaméthylène-tétramine ou formine

On admet depuis longtemps que l'hexaméthylène-tétramine ou formine employée si communément comme antiseptique urinaire agit en régénérant dans l'organisme, du formol dont les propriétés bactéricides sont bien connues.

Or, ce dédoublement ne peut se faire qu'en milieu acide alors que l'intestin, le sang sont des milieux alcalins et que dans les infections urinaires et en particulier, dans les colibacilluries, l'urine a une réaction souvent alcaline. Aussi ces raisons purement théoriques d'ailleurs, permettraient déjà d'expliquer les succès nombreux que donne ce médicament dans le traitement des colibacilloses.

Mais nous disons à dessein que ces raisons mêmes sont *théoriques*, car personne n'a jamais pu mettre en évidence le formol dans l'urine. Toutes les réactions de ce corps, même les plus sensibles indiquées par TRILLAT et qui sont des plus caractéristiques quand il s'agit d'une dilution dans l'eau, tous les

procédés échouent quand le formol est dilué dans l'urine.

C'est ainsi que Louis GAUCHER et Georges ROLLIN, dans leurs recherches sur les antiseptiques urinaires, dont nous reparlerons plus loin, ont été amenés à trouver une méthode permettant d'isoler la formaldéhyde provenant de l'hexaméthylène-tétramine ajoutée en proportion connue à de l'urine normale.

Pour établir leur technique ils ont d'abord opéré sur une solution très diluée de formol dans l'eau distillée et ont adopté pour le dosage, la réaction de Cambier et Brochet (*Bull. Soc. Chim.*, 3^e série, t. 13, 1895). Si on mélange à froid, une solution neutre de formaldéhyde avec un excès de solution neutre de chlorhydrate d'hydroxylamine, la portion d'HCl déplacée est proportionnelle à la quantité de formaldéhyde et l'acide chlorhydrique libéré peut être dosé en présence d'orangé.

Opérant ensuite avec une solution de formine qu'ils dédoublent par l'acide phosphorique à 60°, ils distillent pour recueillir la formaldéhyde libérée qu'ils retrouvent presque intégralement.

Mais quand ils reprennent cette expérience, non plus avec une solution aqueuse mais avec de l'urine, le formol ne peut plus être mis en évidence par ce procédé.

GAUCHER et ROLLIN ont alors cherché une autre méthode et ils ont appliqué au distillat la coloration du réactif bisulfite-rosaniline.

PREMIÈRE EXPÉRIENCE.

Une solution de formol à 1 ‰ dans l'eau distillée donne en une demi-heure une coloration rouge intense avec le réactif bisulfité.

Cette solution colorée est conservée comme type colorimétrique.

DEUXIÈME EXPÉRIENCE.

En distillant une solution de formol à 1 ‰ et en recueillant le distillat par portions de 10 cmc., on constate que chaque portion de 10 cmc. donne avec le réactif bisulfité la même coloration que la solution à 1/1.000. Donc la distillation n'enrichit ni n'appauvrit la solution.

TROISIÈME EXPÉRIENCE.

A 100 cmc. d'urine normale on ajoute :

0 gr. 100 de formol

(c'est-à-dire 0 cmc. 3 de formol titré à 33 ‰).

puis, *sans ajouter aucun acide*, on distille.

Le distillat donne avec le réactif bisulfité une coloration rouge intense quoique environ de moitié de l'intensité de celle du liquide type.

On peut donc dire, qu'au moins la moitié du formol libre ajouté en nature à de l'urine, peut en être extrait par distillation, et, par conséquent, que, si on soumet à la distillation une urine conte-

nant du formol libre, au moins la moitié de ce formol passe à la distillation.

Cette méthode, bien qu'imparfaite, va permettre de déterminer l'acidité qu'il est nécessaire de créer dans une urine contenant de la formine pour que le formol soit libéré.

I. — Urine normale, acidité = 0 gr. 88, SO^4H^2 par litre.

A 50 cmc. de cette urine on ajoute :

0 gr. 050 de Formine.

On distille.

Le liquide distillé ne colore pas le réactif bisulfité.

II. — Urine normale, acidité = 1 gr. 32 SO^4H^2 par litre.

A 50 cmc. de cette urine, on ajoute :

0 gr. 050 Formine.

On distille.

Le distillat ne colore pas le réactif bisulfité.

III. — Urine normale, acidité = 1 gr. 32 SO^4H^2 par litre.

A 60 cmc. de cette urine, on ajoute :

0 gr. 067 de Phosphate monosodique.

L'acidité devient — 1 gr. 76 SO^4H^2 par litre.

A 50 cmc. d'urine acidifiée, on ajoute :

0 gr. 050 Formine.

On distille.

Le liquide distillé, ne colore pas le réactif bisulfité.

IV. — Urine normale, acidité = 1 gr. 32 SO^4H^2 par litre.

A 60 cmc. de cette urine, on ajoute :

0 gr 180 de Phosphate monosodique.

L'acidité devient 2 gr. 5 SO^4H^2 par litre.

A 50 cmc. urine acidifiée, on ajoute :

0 gr. 050 Formine.

On distille.

Le distillat ne colore pas le réactif bisulfité.

V. — Urine, acidité 1 gr. 56 SO^4H^2 par litre.

A 60 cmc. de cette urine, on ajoute :

0 gr. 290 de Phosphate monosodique.

L'acidité devient 3 gr. 48 SO^4H^2 par litre.

A 50 cmc. urine acidifiée, on ajoute :

0 gr. 050 Formine.

On distille.

Le distillat ne colore pas le réactif bisulfité.

VI. — Urine, acidité 1 gr. 96 SO^4H^2 par litre.

A 60 cmc. de cette urine, on ajoute :

0 gr. 470 de Phosphate monosodique,

L'acidité devient 5 gr. 09 SO^4H^2 par litre.

A 50 cmc. urine acidifiée, on ajoute :

0 gr. 050 Formine.

On distille.

Le distillat ne colore pas le réactif bisulfité.

Ainsi donc une urine présentant une acidité de 5 gr. par litre SO^4H^2 est incapable de libérer le formol de la formine.

Il semble qu'on peut maintenant s'expliquer que la formine ne fonctionne pas comme antiseptique dans l'urine et qu'on ne puisse l'y retrouver.

II. — Recherche d'un nouvel antiseptique. Travaux de Gaucher et Rollin

De cette constatation est apparue la nécessité de trouver un corps dont le pouvoir bactéricide soit indéniable quelle que soit la réaction du milieu dans lequel il est appelé à agir.

Les travaux que le professeur agrégé Louis GAUCHER et Georges ROLLIN poursuivent depuis deux ans dans cette voie les ont amenés à penser qu'il fallait, pour agir sur l'ensemble du système entéro-hépatique, un produit peu soluble, à l'élimination lente et qui, en imprégnant l'organisme, tout comme le microbe, créerait un état de défense pré-

cédant l'action sur l'arbre urinaire, qu'ils devaient chercher à obtenir ensuite.

Ils se sont alors adressés aux dérivés de la quino-
léine dont quelques-uns sont des antiseptiques
puissants et ne présentent pas de caractères toxi-
ques.

Dans une autre partie de ce travail nous donne-
rons les résultats des examens bactériologiques
effectués sur des cultures après traitement par cha-
cun des deux sels qu'ils ont étudiés.

Nous donnons ici les caractères chimiques de ces
sels, présentés tous deux à l'état de chlorhydrates
et préparés par ces auteurs.

SEL α CHLORHYDRATE DE 6-MÉTHYL-8-OXY-
QUINOLÉINE.

Le chlorhydrate est très soluble dans l'eau.

La base est insoluble.

I. — La solution de sel α à 1 pour 2.000, précipite
par addition de réactif carbonate de soude à 5 gr.
par litre, le précipité *n'est pas soluble* dans un excès
de réactif.

II. — Dans les solutions beaucoup plus étendues
(1/5000) de sel α le précipité par le réactif CO^3Na^2
n'est pas immédiat, mais le chloroforme peut ex-
traire la base mise en liberté.

III. — La solution de la base du sel α dans V

gouttes d'acide acétique, donne immédiatement, par addition de réactif sulfate de cuivre, un précipité caséeux jaune, ressemblant au sulfure d'arsenic.

IV. — La solution de sel α à 1/5.000, donne avec l'eau de brome un trouble net qui dépose à la longue.

La solution à 2/1000 précipite abondamment par l'eau de brome. Le précipité peut être séparé par dépôt ou centrifugation, dissout dans quelques gouttes d'alcool et 11 gouttes d'acide chlorhydrique, à chaud, il donne une solution qui après refroidissement précipite en jaune par le réactif sulfate de cuivre.

RECHERCHE DANS L'URINE.

A 19 cmc. d'urine bien claire on ajoute 1 cmc. de solution au 1/100 de sel α . On obtient ainsi 20 cmc. d'urine à la teneur de 1/2.000 de sel.

On éclaircit avec 1 goutte d'HCl, puis on ajoute 20 cmc. d'eau de brome.

Il se fait un précipité abondant, floconneux qu'on laisse déposer, on le recueille par centrifugation, puis on le dissout comme en IV, par l'alcool et l'HCl.

En additionnant de réactif sulfate de cuivre, on obtient le précipité jaune caractéristique.

L'insolubilité de la base dans les solutions éten-

dues de carbonate de soude permet d'expliquer la lenteur avec laquelle ce sel ingéré, s'élimine.

La réaction qui précède nous a permis de constater qu'un malade absorbant chaque jour 0 gr. 50 à 0 gr. 60 de sel étant mis en observation, les urines prélevées chaque jour, ne commencent à donner la réaction à l'eau de brome que le troisième jour, et cette réaction persiste encore 3 à 4 jours après la cessation du traitement.

SEL β CHLORHYDRATE D'ORTHO-OXYQUINOLÉINE.

Le chlorhydrate est très soluble dans l'eau, la base très légèrement soluble.

I. — La solution de sel β à 1 pour 2000 précipite par addition de réactif carbonate de soude à 5 gr. par litre, mais le précipité *se redissout* immédiatement dans un très léger excès de réactif.

II. — Les solutions très étendues de sel β donnent, comme celles de sel α des précipités par le sulfate de cuivre et l'eau de brome.

III. — La solution au 1/2000 de sel β traitée par un léger excès de réactif carbonate de soude (à 5 %), puis additionnée de 11 gouttes d'ammoniaque donne un abondant précipité par le réactif cupro-ammoniacal (solution de sulfate de cuivre additionnée d'ammoniaque jusqu'à redissolution de l'hydrate).

RECHERCHE DANS L'URINE.

Dans un petit verre à pied, placer 2 cmc. de solution de carbonate de soude à 5 gr. par litre, y faire couler d'une pipette 10 cmc. de l'urine à essayer, attendre 5 minutes (pour permettre la précipitation de la chaux), ajouter 111 gouttes d'ammoniaque puis filtrer clair. Au liquide filtré et clair, ajouter 1 cmc. de réactif cupro-ammoniacal.

Si la quantité de sel β contenue dans l'urine est supérieure à 1/2000 il y a précipité immédiat.

Si la quantité de sel β est moins de 1/2000, le précipité se forme dans les 5 minutes qui suivent l'addition du réactif cupro-ammoniacal.

La solubilité très grande de la base du sel β dans les liquides alcalins, comme dans les liquides acides explique la rapidité avec laquelle le sel β ingéré passe dans les urines.

La réaction qui précède nous a permis de constater que l'urine émise 3 heures après l'absorption de sel β commence à donner un résultat positif dans la recherche de ce sel.

Les propriétés biologiques et thérapeutiques de ces deux sels ont été énoncées récemment à l'Académie de Médecine dans une importante communication du professeur LOUIS GAUCHER.

Ces propriétés peuvent se résumer de la façon suivante :

Pouvoir bactéricide. — Le chlorhydrate de 6-méthyl-8-oxyquinoléine (sel α) et le chlorhydrate d'ortho-oxyquinoléine (sel β) sont des antiseptiques puissants, pour la plupart des microbes pathogènes des voies biliaires et urinaires, staphylocoque, streptocoque, entérocoque, *B. Proteus* et notamment pour le *colibacille* et le *B. d'Eberth*. Leur pouvoir bactéricide, très supérieur à celui de l'hexaméthylène-tétramine et du bleu de méthylène, est semblable à celui de l'oxycyanure de mercure.

Il est compris dans les limites suivantes :

La dose *infertilisante* est de 1/10.000.

C'est-à-dire qu'à cette dose on n'obtient aucune culture dans des tubes de bouillon ordinaire, même si on lesensemence avec deux ou trois gouttes d'une culture en vingt-quatre heures.

Le pouvoir infertilisant de ces deux sels est donc plus grand que celui de l'acide phénique qui, d'après les travaux de Fisch (1), empêche le développement du *colibacille*, à la dose de 29 milligrammes par 10 cme. de bouillon, soit, sensiblement, 3/4.000.

D'ailleurs VINCENT a montré depuis longtemps que le *colibacille* résiste à l'acide phénique au 1/4.000 puisqu'il a basé sur cette propriété son procédé de numération.

La dose bactéricide est comprise entre 1/2.000 et

1. Fisch. *Bulletin de la Société française d'Urologie*, 1927, p. 45 et 155.

1/4.000. C'est cette dose que nous avons cherché à réaliser dans l'organisme et c'est dans cette proportion que nous retrouvons le sel β dans l'urine ; on a vu que le sel α s'y trouve en plus faible proportion (1/10.000 environ) et que son action est antérieure à celle du sel β .

Le pouvoir bactéricide sur le staphylocoque, le streptocoque, l'entérocoque est à peu près le même pour les deux sels.

Quant au gonocoque, particulièrement sensible comme on sait aux dérivés de cette série, il est toujours tué à la dose de 1/4.000.

Un peu au delà de la dose limite que nous venons d'indiquer, l'atténuation est encore possible et elle est telle que si, après quelques heures de contact avec le liquide antiseptique, on essaie de réensemencer le *B. coli*, même en proportion massive (1 cmc. de culture atténuée pour 10 cmc. de liquide), la culture d'abord minime s'annule complètement aux deuxième ou au troisième passage, et le microbe ne pousse plus en bouillon normal.

GAUCHER a vérifié que la faculté germinative se perd aussi bien dans le bouillon que dans l'urine filtrée sur bougie, et d'où il avait isolé au début *B. coli*, staphylocoque, streptocoque, entérocoque, *B. Proteus*.

C'est ce qui se passe dans l'arbre urinaire, où la disparition des symptômes précède souvent celle du *B. coli* et en marque l'atténuation. Souvent, le

B. coli encore présent dans l'urine ne pousse plus sur les milieux habituels.

Cette atténuation peut d'ailleurs être facilement suivie à l'aide des caractères morphologiques, aussi bien que les réactions biochimiques.

Avec le colibacille, on observe ces formes d'involution, ce morcellement des bactéries et sa disposition en streptocoques, décrits par FISCH dans l'action du phénol sur ce microbe, et comme lui nous avons constaté que, jusqu'à une certaine limite, le microbe reste vivant et mobile, même s'il a perdu la faculté de se reproduire.

Il y a plus. On peut constater la diminution de la vitalité du *B. coli* par la perte de son pouvoir réducteur sur le bleu de méthylène. Les cultures soumises à l'action des sels α et β ne décolorent plus ce réactif, tandis que les témoins le transforment, en quelques minutes, en son leuco-dérivé.

Cette particularité se retrouve fréquemment dans l'urine des malades traités. Après quelques jours, et parfois même après quarante-huit heures, l'urine encore chargée de colibacille ne réduit plus le bleu de méthylène. Y a-t-il atténuation réelle ou seulement modification des propriétés biologiques de la bactérie ? Nous ne saurions le dire pour l'instant, mais des expériences physiologiques en cours permettront de répondre sous peu à cette question.

Notons pour l'instant que, même quand le *B. coli* persiste encore dans les urines, l'amélioration de l'état général des malades, l'euphorie constatée

chez la plupart d'entre eux, plaide bien en faveur d'une diminution de la virulence et de la toxicité microbienne.

Toxicité. — Quant à la toxicité de ces sels, elle est très faible. Le cobaye supporte très bien en injection intra-veineuse, ou par la voie buccale, une dose dix fois plus forte (0 gr. 05 à 0 gr. 06) que la dose journalière donnée à l'homme, toutes proportions gardées, bien entendu.

Action sur le sang. — Il était également intéressant de connaître l'action de ces substances sur les globules et sur le sérum sanguins en vue d'injections intra-veineuses.

Les bases pyridiques sont des bases faibles. Leurs sels se dissocient assez facilement et leurs chlorhydrates sont légèrement acides.

On pouvait donc se demander s'ils ne sont pas hémolytiques, ou s'ils n'ont pas une action coagulante sur les albumines des sérums.

Or, on constate que jusqu'aux doses de 3 à 5 ‰ il n'y a ni hémolyse ni coagulation, pas plus pour le sang humain que pour le sang des quelques animaux examinés (mouton, cheval, cobaye). A ce point de vue, d'ailleurs, le sel β se montre moins actif que le sel α .

Action thérapeutique. — Quant à l'application thérapeutique de ces deux sels, le professeur GAU-

CHER s'est arrêté à une formule mixte dans laquelle le sel α entre dans la proportion de 25 % par rapport au sel.

Le mélange est donné à la dose de 0 gr. 75 par jour et en trois comprimés de 0 gr. 25 comprenant 0 gr. 20 de sel β et 0 gr. 05 de sel α , à prendre pendant les repas. Il y a avantage à ce que ces substances soient mélangées aux aliments.

Action sédative. — Ces deux sels sont des colorants légers. Sous leur action, l'urine prend une teinte d'un jaune un peu plus accusé que la teinte normale.

Ils sont loin, en tout cas, d'avoir les inconvénients de certains antiseptiques tels que le jaune d'acridine, dont on connaît le fort pouvoir colorant, ou d'autres produits qui colorent l'urine en rouge.

Ils n'ont pas non plus, par conséquent, les inconvénients du bleu de méthylène. Néanmoins, ce sont, comme lui, des colorants basiques qui se fixent sur les noyaux cellulaires, traversent les assises épithéliales, comme il est facile de s'en convaincre sur des lambeaux d'épithélium vésical, et exercent sur les terminaisons nerveuses une action sédative semblable à celle du bleu de méthylène.

CHAPITRE III

Expériences cliniques

Les expériences que nous avons entreprises ont été faites en grande partie à l'Hôpital Lariboisière d'abord sous la direction du professeur A. MARION et ensuite sous celle du professeur agrégé HEITZ-BOYER. Nous tenons à exprimer ici à ces deux maîtres notre vive reconnaissance.

Nos remerciements vont aussi au Dr NORA qui, dès le début, a bien voulu s'intéresser à ces recherches.

Les observations qui suivent montrent les résultats qu'on peut obtenir par l'emploi des sels α et β de GAUCHER et ROLLIN.

Pour ne pas allonger inutilement ce travail, nous ne donnons ici que les cas types observés par nous et suivis par l'analyse histo-bactériologique des urines, fréquemment répétée.

Dans ces analyses le degré de la pyurie a été chaque fois évalué par la numération exacte des leucocytes à l'aide de l'hématimètre.

L'urine étant au préalable rendue très homogène — au lieu d'être centrifugée — les leuco-

cytes étaient comptés comme s'il s'agissait de globules sanguins.

Quant au colibacille nous en avons fait la numération soit par la méthode colimétrique de VINCENT, soit par celle des boîtes de PETRI, avec gélose lactosée et tournesolée. Cette dernière méthode nous a paru d'ailleurs beaucoup plus fidèle et beaucoup plus sensible que l'autre et nous nous y sommes toujours référés dans la suite de nos expériences. On verra que dans un certain nombre de ces cas, nous ne nous sommes pas contentés du traitement général *per os*, nous y avons adjoint un traitement local par lavages de la vessie ou des bassinets, à l'aide de la solution du sel β à 4 ‰.

OBSERVATIONS

Pyélonéphrites et cystites aiguës

OBSERVATION N° 4.

Mme V..., 53 ans.

Entrée à l'Hôpital Lariboisière pour hématurie sans cystite. Un examen précédent, fait à Marseille en août, révèle la présence du Staphylocoque, les urines sont troubles.

5 septembre 1931 : L'examen histo-bactériologique, montre quelques leucocytes, des cellules épithéliales et de nombreux colibacilles.

26 septembre : Etat sans changement. L'analyse faite par nous donne une formule cyto-bactériologique identique.

Diagnostic : Pyélonéphrite à colibacilles.

La malade à ce moment est soignée par le traitement habituel : Collargol *per os*, uraseptine et régime alimentaire des pyélonéphrites.

1^{er} octobre : La malade est mise au traitement par les sels α et β en comprimés (3 par jour au cours des repas) sans autre médicament.

8 octobre : Les urines sont devenues claires. On constate, une grande amélioration de l'état de général. La

malade déclare elle-même se sentir beaucoup mieux. Elle quitte l'hôpital à ce moment.

OBSERVATION N° 2.

M^{me} S..., 25 ans.

Cette malade avait consulté le 26 septembre 1934 pour douleurs rénales bi-latérales et un peu de pollakiurie (4 à 5 fois par nuit).

A cette date les urines sont troubles et l'examen fait au Laboratoire de l'Hôpital Lariboisière révèle la présence d'abondants leucocytes et de nombreux colibacilles.

28 septembre : A ce jour douleur rénale droite, mais pas de gros rein. La malade est mise au traitement par les sels α et β en comprimés (3 par jour) et sauf de rares interruptions, elle continue ce traitement à l'exclusion de tout autre médicament.

2 octobre : La malade revient après avoir suivi le traitement. Les urines sont tout à fait limpides et le demeureront à partir de ce moment.

Les analyses faites par nous sont relevées chronologiquement dans le tableau suivant :

2 octobre : *Analyse histo-bactériologique du dépôt après centrifugation* : Rares leucocytes. Cellules épithéliales de la vessie.

B. coli peu abondant, staphylocoque.

Numération :

	2-X	14-XI	25-XI	2-XII
Leucocytes (au Hayem) par mmc..	45	0	0	0
Bactéries en gélose lactosée, tour- nesolée, par cc. :				
Coli-bacilles	38.000	30.000	0	0
Staphylocoques	92.000	70.000	0	0

14 novembre : Légères douleurs lombaires à droite.

Etat général excellent.

25 novembre : La malade ne se plaint plus et nous dit qu'elle se trouve tout à fait bien.

Les urines demeurent claires.

2 décembre : Ce jour-là on donne son exéat à Mme S... tout à fait rétablie, non toutefois sans faire un dernier prélèvement d'urines.

L'extrême limpidité de cette urine nous frappe tous.

Ce qui est plus frappant encore, c'est qu'elle demeure tout aussi limpide six jours après, le mardi 8 décembre, jour où nous la montrons à M. MARION.

L'urine n'a aucune odeur non plus.

L'ensemencement en boîtes de PÉTRI n'a donné, pas plus que les jours précédents, aucune colonie et l'examen du culot de centrifugation ne montre ni leucocytes ni bactéries.

Nous croyons l'urine aseptique ; mais comme on va voir, il n'en est pas ainsi.

Après trois jours on voit apparaître 3 ou 4 colonies de colibacilles dans la dilution au centième, tandis que l'urine centrifugée et ensemencée en bouillon et sur gélose ordinaire ne donne aucune culture.

Elle demeure limpide même quinze jours après et ne cultive pas davantage.

Il semble donc que l'urine contenant encore une certaine proportion de sels α et β (le dosage nous a montré qu'elle en renfermait 0,30 centigrammes par litre) constitue bien un milieu infertile dans lequel, le colibacille, ni les saprophytes habituels (ferment urique, etc.) ne peuvent se développer, c'est ce qui explique cette limpidité persistante et l'absence de toute odeur ammoniacale.

Au contraire, dans un milieu qui lui est particulièrement favorable, comme la gélose-lactocée, les quelques germes atténués de colibacille restant dans l'urine parviennent à se développer, les sels α et β se trouvant ici en quantité infinitésimale.

Pour cette culture en effet, on a d'abord dilué 1 cme. d'urine dans 100 cme. d'eau stérilisée, puis on a pris 1 cme. de cette dilution au millième.

D'ailleurs l'asepsie de l'organisme ne saurait exister dans un milieu comme l'arbre urinaire, en état perpétuel de métastase et constamment en relation avec l'intestin, source du colibacille.

Ce qui importe c'est que les germes en soient peu nombreux et atténués au point de vue de la prolifération et de la virulence.

OBSERVATION N° 3.

Mme C..., infirmière.

Atteinte en 1929 de pyélonéphrite après un accouchement pénible au forceps.

Depuis cette date la malade a eu dix examens d'urines qui ont montré chacun du pus et de nombreux colibacilles.

Le dernier examen en date est du 1^{er} octobre 1931.

Le 5 octobre 1931, la malade est mise au traitement par les sels α et β en comprimés.

Huit jours après elle se trouve en bien meilleur état. Les urines sont très claires. L'examen fait au Laboratoire de Lariboisière, montre qu'elles sont sans pus et sans colibacilles. Etat général très amélioré.

OBSERVATION N° 4.

Mme M..., 26 ans.

Néphrectomisée en janvier 1929 pour hydronéphrose droite. Quelque temps après elle commence à souffrir à gauche. Elle rentre à Lariboisière en janvier 1931.

On constate une hydronéphrose moyenne et en mars 1931 M. MARION lui fait une néphropexie.

Malgré cette intervention les douleurs ne sont pas calmées. Elle revient à l'hôpital en juin 1931, avec température élevée et douleur rénale gauche.

Mise en place d'une sonde à demeure. L'examen des urines fait à Lariboisière à ce moment, avait montré du sang, quelques leucocytes, de l'urate de soude et de nombreux colibacilles.

A ce moment traitement au collargol *per os*.

Elle quitte l'hôpital et revient fin août avec une nouvelle poussée de pyélonéphrite tellement violente qu'on lui met une sonde à demeure pendant vingt jours.

En octobre 1931, une pyélographie montre que son rein est bien en place.

Traitement: Lavages à l'oxycyanure à 1 pour 4.000. Etat général mauvais, douleur rénale, vomissements violents, céphalées vives, asthénie profonde.

Le 4 novembre, mise au traitement aux sels α et β *per os* (3 comprimés par jour après les repas).

Au bout de huit jours nous notons :

Très bon état général, plus de vomissements, plus de maux de tête.

La malade déclare elle-même qu'elle ne s'est jamais sentie aussi bien.

Nos analyses nous donnent à ce moment les résultats suivants :

12 novembre : Les urines sont claires.

Examen histo-bactériologique après centrifugation : Rares leucocytes, cellules épithéliales de la vessie et du bassinet, oxalate de calcium abondant, urate de sodium.

Numération :

	12-XI	20-XI	24-XI
Leucocytes (au Hayem) par mmc.,	30	0	0
Bactéries par cmc	9 M. (1)	3 M.	4 M.

Le 24 novembre, c'est une véritable euphorie qui se manifeste chez la malade. Elle déclare que son état général est très satisfaisant, mais qu'elle ressent pourtant une légère douleur au rein gauche. Il est de fait que le colibacille persiste encore malgré l'absence de pus et la limpidité des urines, et entretient l'infection du rein.

Aussi en raison de cet état de choses, instituons-nous des lavages du bassinet avec le sel α et β à 4 ‰.

Ces lavages sont très bien supportés et n'amènent aucune réaction douloureuse.

Le liquide n'est donc nullement caustique.

Malheureusement la malade est obligée de quitter l'hôpital, pour des raisons de famille, elle le quitte néanmoins avec un état général excellent.

OBSERVATION N° 5.

M^{me} B..., 45 ans.

Le 1^{er} novembre 1931, vient consulter à l'hôpital Lariboisière pour une crise de coliques néphrétiques du côté gauche.

(1) M = 1 milliard.

La radiographie révèle l'existence d'un calcul du bassin gauche.

Une division d'urines montre une déficience rénale gauche avec pus abondant.

Le 19 septembre : La malade est opérée et débarrassée de son calcul.

Le 14 novembre : La malade revient avec tous les symptômes d'une pyélonéphrite : pyurie avec colibacille abondant dans son rein gauche. Nous la mettons à un double traitement aux sels α et β *per os* et par lavages de son bassin, à 2 ‰, puis à 4 ‰.

Ces lavages sont parfaitement bien tolérés.

Nos analyses, à partir du jour où nous la soumettons au traitement, se résument chronologiquement de la façon suivante :

Avant tout traitement (16 novembre) : Urines troubles.

Examen histo-bactériologique : Leucocytes peu abondants.

Bactéries nombreuses : *B. coli* et staphylocoques.

<i>Numération :</i>				
	16-XI	24-XI	28-XI	15-XII
Leucocytes (au Hayem) par mmc..	80	0	0	0
Bactéries par cc. :				
Coli-bacille.....	3 M.	0	0	0
Staphylocoque.....	1 M.	0	0	0

Le 28 novembre : bien que les cultures sur gélose lactosée n'aient pas poussé, l'examen du dépôt de centrifugation indique l'absence de colibacille, mais quelques staphylocoques sont encore présents. Les germes n'ayant poussé ni sur gélose ni en bouillon, il s'agit sans doute de microbes morts ou très atténués.

D'ailleurs la dernière analyse faite le 15 décembre, par nous-mêmes et par le Laboratoire de Lariboisière, confirme ce résultat. On n'y trouve ni pus ni bactéries.

En résumé, cette pyélonéphrite a été résolue en 8 jours (16-XI au 24-XI) grâce à un double traitement aux sels α et β , par la voie buccale et par des lavages du bassinets.

OBSERVATION N° 6.

M. B... L., 46 ans.

En août 1931 ressent des douleurs dans la région lombaire gauche, sans crise néphrétique nette, mais avec légère hématurie.

Radio négative.

L'examen histo-bactériologique fait à l'hôpital Lariboisière pendant les premiers jours d'août montre : pus abondant, cellules épithéliales de la vessie et nombreux colibacilles.

Le 10 octobre, le malade est mis au traitement au colargol *per os*. Au bout de quinze jours légère amélioration, mais les urines sont toujours très troubles.

Le malade ne revient à l'hôpital que le 12 novembre plus fatigué qu'avant, et présente :

Cystite et pollakiurie avec épididymite droite très douloureuse. Les urines sont très troubles.

L'analyse faite au Laboratoire de Lariboisière révèle : pus abondant et nombreux colibacilles.

Nos analyses nous donnent à ce moment les résultats suivants :

	13-XI	21-XI
Leucocytes (au Hayem) et par mmc.....	700	40
Bactéries : <i>B-coli</i> par cc.	80.000	1.400

On met le malade au traitement aux sels α et β *per os*. Huit jours après l'épididymite a disparu. Il ne reste plus

qu'un léger noyau à la queue. Aucune douleur, état général très amélioré, les urines sont claires.

Le malade guéri n'est plus revenu.

OBSERVATION N° 7.

M^{lle} L...

Le 9 novembre 1931 vient consulter à Lariboisière.

Souffre depuis trois ans des reins surtout à gauche.

Très amaigrie depuis quelque temps. Phénomènes vésicaux, urines très troubles.

L'analyse faite à Lariboisière révèle la présence de pus abondant et de nombreux colibacilles.

Diagnostic : Pyélonéphrite aiguë.

Traitement : Sels α et β *per os*, 3 comprimés par jour aux repas.

Le 2 décembre : Le malade revient dans un état déjà meilleur.

Les analyses faites par nous donnent à partir de ce moment :

	2-XII	17-XII	21-XII
Leucocytes par mmc.	1.250	320	42
Coli-bacille par cmc.....	10.000	450	150

Le 17 décembre : La malade déclare se sentir beaucoup mieux.

Les forces reviennent. Les phénomènes vésicaux ont complètement cessé. Urines claires.

Le 21 décembre : Nous la revoyons encore une fois en excellent état.

OBSERVATION N° 8.

M^{me} R...

Ancienne pyélonéphrite.

Actuellement : Cystite à colibacilles.

Analyse histo-bactériologique : Hématies, leucocytes peu abondants, cellules de la vessie.

Colibacille peu abondant.

La numération des germes donne 100 coli au centimètre cube.

Traitement — Sels α et β *per os* et acide phosphorique.

Dix jours après, urines claires et sans microbes.

(Analyse faite au Laboratoire de Lariboisière.)

OBSERVATION N° 9.

M^{me} B...

Pyélonéphrite *post-partum* à colibacille.

Le 25 septembre 1931 : Urines très troubles et neutres au tournesol.

Analyse histo-bactériologique : Leucocytes nombreux, cellules épithéliales de la vessie, quelques cellules du rein.

Colibacille très abondant et seul.

Numération :

	25-IX	28-IX	2-X
Leucocytes au mmc.....	1.400	180	2
Coli-bacille au cc.	30.000	24.000	300

Traitement. — Dès le 25 septembre, sels α et β *per os*, 3 comprimés par jour pendant les repas et lavages de la vessie à l'oxycyanure de mercure.

Le 2 octobre : soit huit jours après le début du traite-

ment, l'urine est claire et tous les phénomènes vésicaux ont disparu. L'analyse faite ce jour-là montre que le nombre de colibacilles a fortement diminué.

Le Dr NORA revoit la malade à la fin d'octobre, avant son départ pour le Midi. Elle avait continué son traitement. Son état général est excellent et ses urines demeurent parfaitement claires.

OBSERVATION N° 10.

Mme B... A.

Pyélonéphrite et cystite intenses. Mictions douloureuses avec constriction pénible dans la région épigastrique, à la fin des mictions.

Examen histo-bactériologique de l'urine : Pyurie abondante. Cellules épithéliales de la vessie en amas ou en lambeaux. Tous ces phénomènes sont très intenses. *B. coli* en quantité.

Traitement : A partir du 15 février, sels α et β , trois comprimés par jour.

Numération des éléments cellulaires et microbiens :

	15-2	20-2	1-3	10-3
Leucocytes par mmc.	1.810	450	55	15
B-Coli	5 M.	650.000	2.500	2.600

Dès le cinquième jour, les urines s'éclaircissent d'une façon évidente et la numération montre une chute brusque du nombre des leucocytes et de *B. coli*. Cette diminution va en s'accroissant ; mais le colibacille persiste après 25 jours, quoiqu'en faible quantité. En tous cas, la malade ne souffre plus, tout rentre dans l'ordre et l'état général redevient excellent. Cette malade se déclare peu après dans le meilleur état de santé.

OBSERVATION N° 11.

M. M..., 40 ans.

Entre à Lariboisière le 4 décembre pour de violentes douleurs de rein, surtout du côté droit, avec température. Urines très troubles et purulentes. Le malade est mis au bleu de méthylène *per os*.

La radio révèle dans le rein droit, la présence d'un calcul de la grosseur d'un pois, avec une partie boueuse dans la région du bassin.

Température élevée : 39°2 le soir, 38°4 le matin, pendant 7 à 8 jours.

Examen histo-bactériologique des urines : Cet examen montre la présence de nombreux leucocytes avec quelques hématies. Cellules du rein et du bassin. Nombreuses cellules de la vessie et lambeaux d'épithélium. Colibacille et staphylocoque.

Diagnostic. — Pyélonéphrite avec calcul du rein droit.

Traitement. — Le 10 décembre le malade est mis aux sels α et β *per os*. On lui fait ensuite deux fois par semaine, un lavage du bassin aux sels α et β à 4/1.000.

Numération des éléments cellulaires et microbiens :

	18-XII	15-XII	22-XII
	—	—	—
Leucocytes par mmc.	940	450	65
B-coli par cc.	15 M.	5 M.	2.500
Staphylocoques	2 M.	150.000	ne pousse plus

Dès le 12 décembre, après le premier lavage du bassin, la température baisse et n'est plus que de 38°3 le soir et de 37°5 le matin. Le 15 elle est redevenue normale et se maintient autour de 37°.

En même temps les urines sont moins troubles tout en

restant cependant encore assez purulentes jusqu'au 20 décembre où on les voit s'éclaircir brusquement, tandis que les cultures indiquent un abaissement notable de la teneur en colibacille et en staphylocoque. Ce dernier ne pousse plus à partir du 22 décembre, bien que l'examen des urines après centrifugation révèle la présence de quelques cocci à Gram (+). Ce sont là sans doute des bactéries mortes ou tellement atténuées dans leur vitalité et leur virulence qu'on ne les retrouve plus dans les cultures. Elles ne réduisent pas le Bleu de méthylène.

Le 24 décembre, le malade, dont l'état général est excellent, quitte l'hôpital et reprend son travail.

OBSERVATION N° 12.

M^{me} M...

Phénomènes de cystite intenses. Pollakiurie très douloureuse. Urines très troubles et purulentes.

Examen histo-bactériologique de l'urine : Pyurie abondante, quelques hématies, nombreuses cellules de la vessie, staphylocoque en grande quantité.

Traitement. — A partir du 2 janvier sels α et β *per os*, 3 comprimés par jour.

Numération des éléments au cours du traitement :

	1-1	5-1	10-1
Leucocytes par mmc.	1.150	340	15
Staphylocoque par cc.	7 M.	120.000	300

Dès le sixième jour les urines s'éclaircissent notablement et les phénomènes vésicaux commencent à s'atténuer, à la grande satisfaction de la malade qui déclare souffrir beaucoup moins. Les mictions redeviennent normales.

La troisième analyse d'urines faite le douzième jour, ne révèle plus qu'un nombre normal de leucocytes.

Le staphylocoque persiste encore, mais l'état général de la malade montre qu'il est très atténué dans sa virulence.

Syndrome entéro-hépatique

OBSERVATION N° 13.

M^{me} R..., 45 ans.

Présente depuis plusieurs années de l'entéro-colite, accompagnée de maux de tête fréquents et de migraine.

La malade se sent déprimée, elle a souvent le soir un peu de fièvre et est très abattue à ces moments-là. Ces symptômes s'accompagnent d'une grande sensibilité de la vésicule biliaire et de maux de reins et se renouvellent par périodes.

Entre celles-ci les urines sont claires et ne contiennent que peu de colibacille. Mais dès qu'une crise réapparaît, les urines se troublent, deviennent purulentes et sont envahies par le *B. coli*.

Traitement. — L'action des sels α et β donnés *per os* ne tarde pas à se faire sentir, après dix jours d'un traitement commencé en pleine crise, tous les symptômes s'amendent, les douleurs vésiculaires et rénales cessent et les crises n'ont plus reparu.

OBSERVATION N° 14.

M^{lle} P..., 18 ans.

A fait à 15 ans un ictère catarrhal. Au moment où nous la voyons elle présente de l'asthénie, des troubles dyspep-

tiques, des maux de reins, des douleurs au bas ventre et dans la région lombaire, insomnies fréquentes et cauchemars. Les toniques donnés n'arrivent pas à modifier son état pas plus que les eupeptiques.

L'analyse des urines ayant révélé la présence du colibacille, la malade est mise au traitement par les sels α et β et en 15 à 20 jours, le sommeil et l'appétit reviennent et la malade déclare qu'elle a retrouvé son état normal.

Cystites chroniques

OBSERVATION N° 15.

M^{me} D...

Périviscérite avec adhérences sous-hépatiques périnéocoxiales occasionnant des poussées cystalgiques.

Mictions fréquentes et douloureuses, urines fétides et d'aspect huileux. Pyurie et colibacille abondant.

Mise au traitement aux sels α et β *per os*, la malade au bout d'une première cure de dix jours, vit diminuer tous les troubles urinaires qui disparurent après un second traitement.

Etat général satisfaisant pendant un à deux mois. Après ce temps les troubles urinaires reparaissent chez cette malade dont l'état intestinal est déficient. L'urine contient toujours du colibacille mêlé à du staphylocoque.

Le traitement aux sels α et β est repris pendant une vingtaine de jours et tout rentre à nouveau dans l'ordre.

Depuis six mois cette malade présente en somme des alternatives de crises colibacillaires suivies de rémissions. Ces dernières suivent les périodes de traitement qui est

observé d'une façon discontinue, mais grâce auquel l'état général s'est notablement amélioré.

Les dernières analyses n'ont montré qu'un nombre infime de *B. coli* avec du staphylocoque et actuellement la malade se déclare en excellent état.

OBSERVATION N° 16.

R. V..., 20 ans.

Asthénie profonde depuis plusieurs mois avec envie fréquente d'uriner.

Un matin sa fatigue est tellement grande qu'il est obligé de rester au lit. Quelques jours après il perd connaissance en entrant dans sa salle de bains.

Depuis ce moment les mictions tout en étant très fréquentes sont extrêmement douloureuses et s'accompagnent à la fin de quelques gouttes de sang mêlé de pus avec *B. coli*.

La numération du colibacille en montre 10 milliards au cmc.

Le 1^{er} mars 1933 nous lui prescrivons des sels α et β , trois comprimés par jour et le mettons à un régime approprié.

Huit jours après, les douleurs s'atténuent, le malade reprend son entrain, et se déclare en bien meilleur état. Les urines sont plus claires et le sang a disparu. Le traitement est continué pendant trois semaines après quoi la pyurie cesse totalement. L'urine tout à fait limpide ne contient plus que quelques colibacilles et le malade que nous voyons une fois encore à ce moment a repris son état normal.

OBSERVATION N° 17.

M^{me} A. Bl...

Vient consulter à Civiale — Hôpital Lariboisière — pour pollakiurie, dysurie et pyurie, tous symptômes qui datent depuis un an environ (avril 1932).

A ce moment, l'examen cyto-bactériologique révéla la présence de nombreux colibacilles et d'entérocoques.

La malade est soumise au régime et à un traitement désinfectant avec : charbon, bismuth, kaolin. Les troubles persistant, on fait le 21 juin, une radio de l'appareil urinaire qui montre un calcul du parenchyme gauche.

Les lavages vésicaux au Phytol, améliorent la malade mais pas pour longtemps.

En effet, le 14 janvier, elle revient pour une nouvelle crise de cystite. L'examen montre la présence de nombreux leucocytes altérés et de colibacilles en masse — 7 milliards au cmc. — on institue un traitement par des vaccins anticolibacillaires, d'ailleurs sans résultat.

Le 21 février on commence le traitement aux sels α et β *per os*.

L'amélioration des signes de cystite est manifeste après une cure de 15 jours. Les urines s'éclaircissent et l'analyse montre l'absence de leucocytes et la diminution notable du colibacille (50.000 au cmc.). La malade sent ses forces revenir et se déclare en excellent état.

OBSERVATION N° 18.

M^{me} O...

Infirmière à Lariboisière, consulte le 22 février 1933 pour douleurs rénales, troubles de cystite et asthénie pro-

fonde. Le début de son affection remonte à huit mois environ.

Elle a été soignée dans le service Civile par des désinfectants intestinaux associés au régime.

Cystoscopie vésicale

24 février : l'examen des urines montre une grande desquamation épithéliale, avec cellules en amas et en placards. Quelques leucocytes et des hématies.

Microbes assez abondants. Colibacilles. Staphylocoques. Streptocoques. Un milliard environ de chacun.

On met la malade aux sels α et β .

Amélioration notable après un traitement de 15 jours.

Infections d'origine prostatique

OBSERVATION N° 19.

M. F...

Hypertrophie de la prostate.

Calculs vésicaux. Rétention 80 cmc.

Le 2 octobre 1931 : Urines troubles et purulentes, alcalines.

Analyse histo-bactériologique : Leucocytes nombreux, isolés ou en amas. Cellules épithéliales. Colibacille abondant.

Numération :

	2-X	15-X
Leucocytes au mmc.....	380	25
Coli-bacille au cc.	43.000	145

Le malade est mis au traitement aux sels α et β , le 4 octobre.

Le 15 octobre : les urines se sont éclaircies et l'état général est très amélioré.

Les examens histo-bactériologiques montrent parallèlement, dans le tableau ci-joint, la diminution très nette du colibacille et la disparition du pus.

OBSERVATION N° 20.

M. A. ..., 75 ans.

Prostatique cancéreux, porteur d'une sonde pubienne. Les urines sont très purulentes et tellement épaisses qu'elles ne peuvent couler de la vessie de caoutchouc portée par le malade pendant la marche.

Le malade est mis aux sels α et β dont l'usage est continué à intervalles d'une huitaine de jours entre chaque série de dix jours où il prend trois comprimés par jour.

Les urines deviennent très fluides, tout en restant troubles, mais d'une fluidité qui n'avait jamais été obtenue encore avec aucun autre antiseptique urinaire.

L'infection persiste, mais l'amélioration apportée par le traitement n'est pas négligeable.

Conclusions

Les expériences biologiques et cliniques dont nous venons de faire l'exposé, nous permettent donc de formuler les conclusions suivantes :

I. — Le chlorhydrate de 6-Méthyl-8 oxy-quinoléine (sel α) et le chlorhydrate d'ortho-oxyquinoléine (sel β) sont des antiseptiques puissants pour la plupart des microbes pathogènes des voies biliaires et urinaires, staphylocoques, entérocoque *B. proteus*, et notamment pour le colibacille sur lequel leur action est vraiment élective.

II. — Le sel α s'accumule dans l'organisme, et grâce à cette sorte d'imprégnation son action sur le colibacille répandu dans les tissus et sur ses toxines est des plus nette, si on en juge par la diminution rapide des symptômes constatés.

Cette action se porte d'abord sur l'intestin où elle est des plus favorables dans les entérites à colibacilles. Elle se généralise ensuite et, atteignant l'agent pathogène dans sa virulence, elle diminue la gravité de la bacillémie qui est de règle, comme on le sait, dans les cas chroniques. Quant au sel β , il s'élimine rapidement par le rein et porte son action sur tout l'arbre urinaire.

Cette élimination comme celle du sel α peut être facilement constatée par les réactions que nous avons indiquées dans la partie chimique de ce travail.

III. — A l'action bactéricide de ces sels, s'ajoute une action sédative marquée sur les muqueuses et en particulier sur la muqueuse de la vessie, et sur celle de la vésicule, qui en fait des auxiliaires précieux dans toutes les algies, touchant ces deux organes.

IV. — Leur toxicité est très faible. Le cobaye supporte facilement soit par la voie buccale, soit par la voie veineuse, une dose de l'un ou de l'autre de ces sels pouvant aller jusqu'à dix fois celle qu'on donne à l'homme, toute proportion gardée, bien entendu. La thérapeutique intra-veineuse est donc possible.

V. — Très bien tolérés dans tout l'appareil digestif, ces sels n'ont aucune action congestive, et ils peuvent être employés même dans la tuberculose de la vessie dont ils ne font jamais saigner les lésions.

VI. — Dans le traitement des colibacilloses, nous avons associé ces deux sels dans les proportions suivantes :

Sel α	20 %
Sel β	80 %

en les donnant *per os*, à la dose de 0 gr. 75 par jour en trois comprimés de 0 gr. 25 pendant les repas.

RÉSULTATS

Les phénomènes vésicaux s'atténuent parfois en quelques jours, comme nous l'avons constaté dans plusieurs de nos observations.

Les urines s'éclaircissent ; la pyurie disparaît en même temps que diminue et que s'atténue le colibacille. La température s'abaisse et l'état général s'améliore grâce surtout à l'action favorable du sel β sur les moyens de défense de l'organisme et en particulier sur le système nerveux.

Il faut noter pourtant que si l'action thérapeutique se montre parfois rapide dans les cas aigus, il n'en est pas de même dans les cas chroniques où le traitement doit être prolongé ou renouvelé plusieurs fois avant de donner un résultat tangible. On doit en effet, tenir compte qu'un organisme profondément infecté par un microbe aussi résistant que le *B. coli* a perdu ses facultés de réaction et de défense et ce n'est qu'après un certain temps que l'atténuation microbienne peut se manifester.

Vu : le Doyen,
BALTHAZARD.

Vu : le Président de thèse,
DESGREZ

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
S. CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

- DESGEORGES (P.). — Les colibacillémies, leur fréquence, les erreurs de diagnostic dont elles sont l'occasion. *Centre médical*, 1^{er} janvier 1923.
- La colibacillose, les erreurs de diagnostic dont elle est l'occasion. *Centre médical*, 1^{er} mars 1923.
 - La colibacillose. Le syndrome colibacillaire chronique. *Centre médical*, 1^{er} mai 1923.
 - De l'infection colibacillaire chronique. *Monde médical*, 1^{er} août 1923.
 - Du grand rôle de la colibacillose dans la pathogénie des affections de la vésicule et en particulier de la lithiase biliaire. *Centre médical*, 1^{er} mai 1924.
 - Considérations nouvelles sur l'auto-infection par les saprophytes intestinaux. *Centre médical*, 1^{er} décembre 1924.
 - Auto-infection intestinale et manifestations épileptiformes. *Centre médical*, 1^{er} février 1925.
 - L'auto-infection par les saprophytes intestinaux est génératrice d'hypercholestérinémie. *Centre médical*, 1^{er} avril 1925.
 - De l'auto-infection intestinale chronique. L'auto-infection par les saprophytes intestinaux, colibacille et entérocoque jouent en pathologie un

rôle énorme et largement méconnu. *Hôpital*.
juin 1925 B.

- Auto-infection intestinale chronique. Hypercholestérinémie et lithiasé biliaire. *Monde médical*, 1^{er} juillet 1926.
- L'auto-infection intestinale chronique et ses multiples méfaits plus ou moins méconnus. *Journal de Médecine de Paris*, 14 avril 1927.
- De l'auto-infection intestinale chronique. *Revue de Médecine*, 1927, n° 2.
- Lithiasé biliaire et colibacillose. *Archives des maladies de l'appareil digestif*, n° 9, nov. 1929.
- Hypercholestérinémie et lithiasé biliaire d'origine intestinale, *Journal méd. franç.*, mars 1930.
- Comment il m'advint de soupçonner les mille et un méfaits de la colibacillose. *Avenir médical*, juin 1930.
- Etiologie et traitement de la colibacillose. *Avenir médical*, mai 1931.
- Le grand retentissement de la colibacillose sur le système endocrino-symphatique. *Bulletins et Mémoires de la Société de médecine de Paris*, 1932, n° 5.
- Chronic Colibacillæmia and its manifold Conséquences. *The Practitioner*, may 1932.

COUVELAIRE. — Des pyélonéphrites dites gravidiques. *Journ. méd. français*, 1922.

DEBRÉ et SEMELAIGNE. — Colibacillurie chez le nourrisson. *Bull. Soc. pédiât.*, 1925.

DEVRAIGNE. — De la pyélonéphrite pendant la gestation et les suites de couches. *Revue de technique médicale*, 1925.

GODARD (H.). — Absès corticaux du rein. *Th. Paris*, 1924.

HEITZ-BOYER. — Syndrome entéro-rénal. *J. M. Fr.*, mai 1922.

— Néphrites et pyélonéphrites à origine intestinale. *Soc. Méd. Hôp.*, 1919.

LEGUEU, FEY, TRUCHOT. — La pyéloscopie. Maloine, 1927.

MAISONNET et CRISTAU. — Colibacillurie et appareil urinaire. *Archives méd. et pharm. mil.*, 1925.

MARION. — Traité d'urologie, 1921.

— Hématurie dans les néphrites. *Progr. méd.*, 1911.

PHILIPPART et GRÆVE (DE). — Les colibacilluries. *Rapp. Soc. belge d'urol.*, 1926.

RAFIN. — Etude critique du syndrome entéro-rénal. 1923.

REBLAUD. — Des infections du rein et du bassinot consécutives à la compression de l'uretère par l'utérus gravidique. *Congr. fr. chir.*, 1892.

VAUDESCAL, BEAUFOND, PORCHER. — Le fonctionnement du canal excréteur du rein chez la femme enceinte. *Arch. mal. des reins*, 1927.

VIANNAY et FONTANILLES. — Pyélographie d'une pyélonéphrite. Néphrectomie. *Loire méd.* Saint-Etienne, 1925.

VINCENT (H.). — Symptom. et nat. des fièvres typhopaleustre et coli-malarienne. *Ac. méd.*, 1896.

— Toxine neurotrope. *Ac. Médecine*, 5 nov. 1928.

VINCENT. — Fièvre coli-malarienne. Royer, éd., 1899.

WIDAL et LEMIERRE. — Colibacillose. *In Nouv. Tr. de médecine*, 1924.

YOVANOVITCH (Y.). — Pyélonéphrites pendant la gestation et leur traitement. *Th. Paris*, 1923.

PETIT (Roger). — Les colibacilluries. Amédée Legrand, éditeur. Paris, 1929.

GAROFEANU et JOAN. — Sur l'action bactéricide de l'urotropine. *C. R. Soc. Biologie*, t. CIV, 16 mai 1930, p. 222.

FISCH. — Quelques considérations sur la vitalité du colibacille. *Bull. Soc. Fr. d'Urologie*, 17 janvier 1927, p. 46.

— La vitalité du colibacille. *Id.*, 16 mai 1927, p. 155.

— Sur la présence d'oxalate de chaux dans les cultures de *B. coli* en bouillon de peptone. *Id.*, 16 mai 1927, p. 160.

LEGUEU et FISCH. — L'étape sanguine du colibacille. *Bull. Soc. fr. d'Urologie*, 13 mars 1929, p. 99.

GAUCHER (Louis). — Recherches sur un nouvel antiseptique urinaire. *Bull. de l'Acad. de Médecine*, 24 janvier 1933.

260. — Imp. spéciale de la Lib. Le François, 91, boul. Saint-Germain, Paris. — 4-33
